

## 明 細 書

新規光学活性リンキラルジホスフェタン化合物、該化合物の中間体、及び該化合物を配位子とする遷移金属錯体

## 技術分野

[0001] 本発明は、新規光学活性リンキラルジホスフェタン化合物、該化合物の中間体、及び該化合物を配位子とする遷移金属錯体に関するものである。

## 背景技術

[0002] 光学活性な触媒(以後、不斉触媒という)を用いて行う触媒的不斉合成反応は、ごく少量の不斉触媒を用いて大量の光学活性化合物を合成することができるため、工業的な利用価値が高い。中でも不斉還元と呼ばれる合成方法は、その高い反応効率に加えて水素ガスを原料として用いることから、無機塩等の副生物を伴わないという利点を有するので、経済的かつ環境調和的な合成方法である。

この触媒的不斉合成反応は、光学的に高純度の生成物を得るのが目的であり、光学純度は、反応に用いる不斉触媒の性能に左右される。そして、不斉触媒としては、通常遷移金属錯体を用いられるが、その遷移金属に配位している配位子により、反応場においてどのような不斉空間が構築されているかによって、反応生成物の光学純度の大部分が決定されることとなる。従って、不斉触媒の開発においては、優れた触媒活性および立体選択性を実現するために、配位子の立体構造を設計することが最重要となる。

そこで、近年、不斉配位子が盛んに研究され、種々の不斉配位子が開発されている。中でもホスフィン配位子は、これらの遷移金属錯体を用いる触媒的不斉合成反応において重要な役割を担っており、今日までに膨大な数の配位子が設計、合成されている。

[0003] 本発明者らは、種々の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和 $\alpha$ アミノ酸とそれらのエステルを効率的に不斉水素化することができる下記一般式(4)；

[0004] [化1]



[0005] (式中、Rは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、tert-ブチル基、1,1-ジエチルプロピル基又は1-アダマンチルを示す。)で表されるリンキラルなトリアルキル基を持つ1, 2-ビス(アルキルメチルホスフィノ)エタンを提案した(非特許文献1)。

また、含リン複素環を有する配位子のうちでも複素環により強固な構造を有する配位子は、中心金属に配位して形成されるキレートのコホメーション数が抑制され、安定した不斉空間が構築されることが知られている(非特許文献2)。

[0006] しかしながら、上記一般式(4)で表される光学活性リンキラルジホスフィン、複素環を有しないため、リン原子に結合したRで表される置換基によっては、配位子の構造が安定しているとは言い難い。

[0007] 非特許文献1: J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1635-1636頁

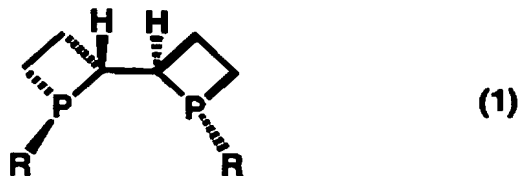
非特許文献2: J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 10125-10138頁

#### 発明の開示

[0008] 従って、本発明の目的は、中心金属に配位する際に安定した不斉空間が構築され、不斉水素化反応などの触媒的不斉合成の際に用いられる遷移金属触媒の配位子として有用な新規光学活性リンキラルジホスフェタン化合物、該化合物の中間体、及び該化合物を配位子とする遷移金属錯体触媒を提供することにある。

[0009] かかる実情において、本発明者らは鋭意検討を行った結果、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明(1)は、下記一般式(1)

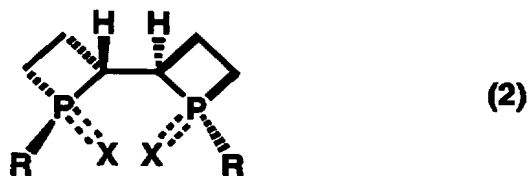
[0010] [化2]



[0011] (式中、Rは直鎖状、分岐状又は環状の炭素数2〜20のアルキル基を示す)で表わされる光学活性なジホスフェタン化合物を提供するものである。

[0012] 本発明(2)は、下記一般式(2)

[0013] [化3]



[0014] (式中、R は前記と同義、Xは三水素化ホウ素基、酸素原子、硫黄原子を示し、===はXが三水素化ホウ素基の時は単結合を示し、Xが酸素原子、硫黄原子の時は二重結合を示す)で表わされるジホスフェタン化合物を提供するものである。

[0015] 本発明(3)は、下記一般式(3)

[0016] [化4]



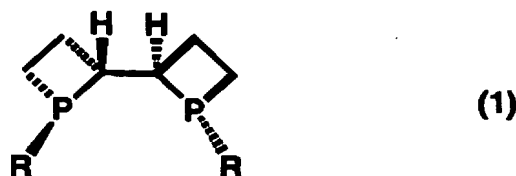
[0017] (式中、R、X、=== は前記と同義)で表わされ、上記一般式(2)で表わされるジホスフェタン化合物の製造中間体であるホスフェタン化合物を提供するものである。

[0018] 本発明(4)は、上記式(1)で表わされる光学活性ジホスフェタン化合物を配位子とすることを特徴とする遷移金属錯体を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

[0019] 本発明に係る光学活性リンキラルジホスフェタン化合物は、前記一般式(1)

[0020] [化5]



[0021] で表される立体構造を有するリンキラルジホスフェタン化合物である。

一般式(1)で表される光学活性リンキラルジホスフェタン化合物の式中、Rは、直鎖状、分岐状又は環状の炭素数2〜20のアルキル基であり、具体的には、エチル基、イソプロピル基、n-プロピル基、イソブチル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、イソヘブチル基、n-ヘブチル基、イソヘキシル基、n-ヘキシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロヘキシル基、アダマンチル基等が挙げられる。また、Rは同一でも異なってもよい。

本化合物は、ホスフェタン骨格の1位のリン原子及び2位の炭素原子がそれぞれ不斉点を有し、絶対配置をCIP法によって表記すると、(1S1'S2R2R')と表わされる。

本化合物は、非常に酸化され易い性質を有する。

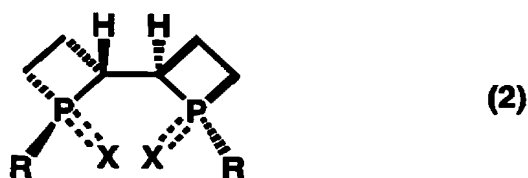
[0022] 一般式(1)で表わされる化合物の具体例としては、

(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-t-ブチル[2,2']-ジホスフェタン、  
 (1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-エチル[2,2']-ジホスフェタン、  
 (1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-イソプロピル[2,2']-ジホスフェタン、  
 (1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-n-プロピル[2,2']-ジホスフェタン、  
 (1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-イソブチル[2,2']-ジホスフェタン、  
 (1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-n-ブチル[2,2']-ジホスフェタン、  
 (1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-イソヘブチル[2,2']-ジホスフェタン、  
 (1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-n-ヘブチル[2,2']-ジホスフェタン、  
 (1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-イソヘキシル[2,2']-ジホスフェタン、  
 (1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-n-ヘキシル[2,2']-ジホスフェタン、  
 (1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-シクロペンチル[2,2']-ジホスフェタン、

(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-シクロヘキシル[2,2']-ジホスフェタン、  
(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-1-メチルシクロヘキシル[2,2']-ジホスフェタン、  
(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-エチル-イソプロピル[2,2']-ジホスフェタン、  
(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-エチル-n-プロピル[2,2']-ジホスフェタン、  
(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-エチル-イソブチル[2,2']-ジホスフェタン、  
(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-エチル-n-ブチル[2,2']-ジホスフェタン、  
(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-エチル-sec-ブチル[2,2']-ジホスフェタン、  
(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-エチル-tert-ブチル[2,2']-ジホスフェタン、  
等を挙げることができる。

[0023] 本発明に係るジホスフェタン化合物は、前記一般式(2)

[0024] [化6]



[0025] で表わされる化合物である。

式中、Rは前記と同義である。Xは三水素化ホウ素基、酸素原子、硫黄原子を示す。  
 === はXが三水素化ホウ素基の時は単結合を示し、Xが酸素原子、硫黄原子の時は二重結合を示す。

[0026] 本発明に係るジホスフェタン化合物は、前記一般式(1)で表わされる化合物の製造中間体である。一般式(2)で表わされる化合物の絶対配置をCIP法によって表記すると、ボラナート基が結合した化合物の場合は(1S,1'S,2R,2'R)、酸素原子または硫黄原子が結合した化合物の場合は(1R,1'R,2R,2'R)と表わされる。

本化合物は、非常に酸化され易い一般式(1)で表わされる化合物と異なり、空气中で取り扱うことができ、取り扱いが容易である。また、結晶性が良く再結晶により精製することができる。

[0027] 一般式(2)で表わされる化合物の具体例としては、

(1R,1R',2R,2R')-1,1'-ジ-tert-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、

- (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-エチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-イソプロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-n-プロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-イソブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-n-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-イソヘプチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-n-ヘプチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-イソヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-n-ヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-シクロペンチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-シクロヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-1-メチルシクロヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-イソプロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-n-プロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-イソブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-n-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-sec-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-tert-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド、  
 、  
 [0028] (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-tert-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-エチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-イソプロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-n-プロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-イソブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、

- (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-n-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-イソヘブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-n-ヘブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-イソヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-n-ヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-シクロペンチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-シクロヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-1-メチルシクロヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-イソプロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-n-プロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-イソブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-n-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-sec-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 (1R,1R',2R,2R')-1, 1'-エチル-tert-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジオキシド、  
 [0029] (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-tert-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-エチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-イソプロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-n-プロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-イソブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-n-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-イソヘブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-n-ヘブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-イソヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-n-ヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 (1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-シクロペンチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、  
 、

(1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-シクロヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート

、

(1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-ジ-1-メチルシクロヘキシル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、

(1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-エチル-イソプロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、

(1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-エチル-n-プロピル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート

、

(1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-エチル-イソブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート

、

(1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-エチル-n-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、

(1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-エチル-sec-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート

、

(1S,1'S,2R,2'R) -1, 1'-エチル-tert-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジボラナート、

等を挙げることができる。

[0030] 本発明に係るホスフェタン化合物は、下記一般式(3)

[0031] [化7]



(3)

[0032] で表わされる化合物である。

式中、R、X及び==は前記と同義である。

[0033] 本発明に係るホスフェタン化合物は、前記一般式(2)で表わされる化合物の製造中間体である。上記一般式(3)で表わされる化合物は、三水素化ホウ素基、酸素原子または硫黄原子がリン原子に結合し、リン原子が4価または5価の構造となっている。このことにより、3価では不安定なホスフィン化合物を安定化し、取り扱いを容易にし

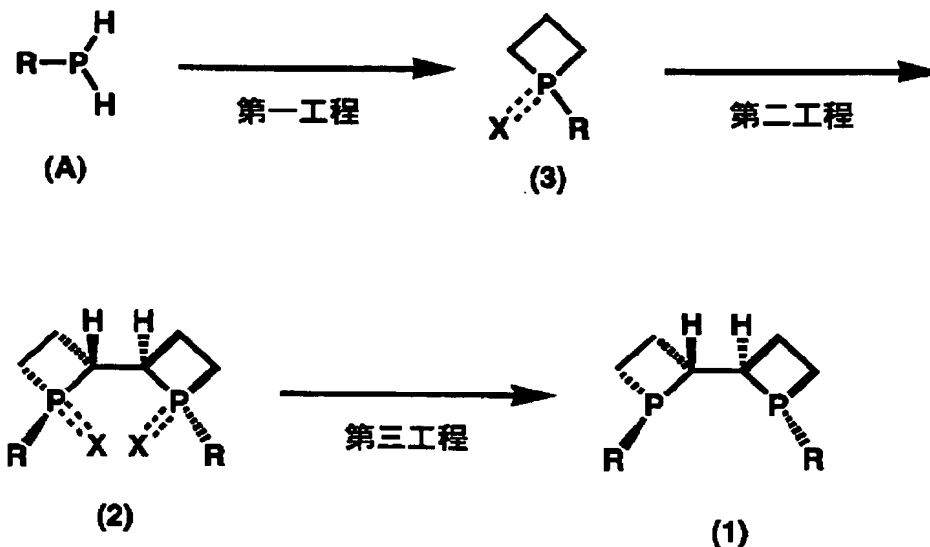


ている。つまり、三水素化ホウ素基、酸素原子または硫黄原子はリン原子に結合することによって、リン原子のいわゆる保護基の役割を果たしている。

[0034] 一般式(3)で表わされる化合物の具体例としては、1-*t*-ブチル-ホスフェタン1-スルフィド、1-エチル-ホスフェタン1-スルフィド、1-イソプロピル-ホスフェタン1-スルフィド、1-*n*-プロピル-ホスフェタン1-スルフィド、1-イソブチル-ホスフェタン1-スルフィド、1-*n*-ブチル-ホスフェタン1-スルフィド、1-イソヘプチル-ホスフェタン1-スルフィド、1-*n*-ヘプチル-ホスフェタン1-スルフィド、1-イソヘキシル-ホスフェタン1-スルフィド、1-*n*-ヘキシル-ホスフェタン1-スルフィド、1-シクロペンチル-ホスフェタン1-スルフィド、1-シクロヘキシル-ホスフェタン1-スルフィド、1-1-メチルシクロヘキシル-ホスフェタン1-スルフィド、1-アダマンチル-ホスフェタン1-スルフィド、1-*t*-ブチル-ホスフェタン1-オキシド、1-エチル-ホスフェタン1-オキシド、1-イソプロピル-ホスフェタン1-オキシド、1-*n*-プロピル-ホスフェタン1-オキシド、1-イソブチル-ホスフェタン1-オキシド、1-*n*-ブチル-ホスフェタン1-オキシド、1-イソヘプチル-ホスフェタン1-オキシド、1-*n*-ヘプチル-ホスフェタン1-オキシド、1-イソヘキシル-ホスフェタン1-オキシド、1-*n*-ヘキシル-ホスフェタン1-オキシド、1-シクロペンチル-ホスフェタン1-オキシド、1-シクロヘキシル-ホスフェタン1-オキシド、1-1-メチルシクロヘキシル-ホスフェタン1-オキシド、1-アダマンチル-ホスフェタン1-オキシド、1-ボラナート-1-*t*-ブチル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-エチル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-イソプロピル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-*n*-プロピル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-イソブチル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-*n*-ブチル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-*sec*-ブチル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-イソヘプチル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-*n*-ヘプチル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-イソヘキシル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-*n*-ヘキシル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-シクロペンチル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-シクロヘキシル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-1-メチルシクロヘキシル-ホスフェタン、1-ボラナート-1-アダマンチル-ホスフェタン、等を挙げることができる。

[0035] 光学活性リンキラルジホスフェタン化合物の製造方法の一例を下記反応式(1)

[0036] [化8]



に示す。

一般式(3)の化合物は、原料のモノアルキルホスフィン(A)に1, 3-プロパンジオールエステル、1, 3-ジハロゲンプロパンまたは1, 3-プロパンジオールサイクリックスルフェートを作用させ、続いてボラン錯体、酸化剤、または硫化剤を作用させる第一工程を行うことにより得られる。一般式(2)の化合物は、一般式(3)の化合物をカップリングさせる第二工程を行うことにより得られる。一般式(1)の化合物は、一般式(2)の化合物を、脱ボラン、脱酸素、または脱硫黄処理する第三工程を行うことにより得られる。

[0037] 第一工程は、モノアルキルホスフィン(A)に1, 3-プロパンジオールエステル、1, 3-ジハロゲンプロパンまたは1, 3-プロパンジオールサイクリックスルフェートをtert-ブチルリチウムの存在下で作用させ、続いてボラン錯体、酸化剤、または硫化剤を作用させる工程である。原料であるモノアルキルホスフィンとは、ホスフィンの水素のうち一つが直鎖または分岐の炭素数2〜20のアルキル基で置換された化合物であり、tert-ブチルホスフィン、エチルホスフィン、イソプロピルホスフィン、n-プロピルホスフィン、イソブチルホスフィン、n-ブチルホスフィン、sec-ブチルホスフィン、イソヘプチルホスフィン、n-ヘプチルホスフィン、イソヘキシルホスフィン、n-ヘキシルホスフィン、シクロペンチルホスフィン、シクロヘキシルホスフィン、1-メチルシクロヘキシルホス

フィン等を用いることができる。これらホスフィン、市販されているものを用いてもよいし、ホスフィンガスとオレフィンの付加反応、またはハロゲン化リンとアルキルグリニアル試薬から調整されるアルキルジハロゲニルホスフィンをリチウムアルミニウムハイドライド等で還元して合成したものを用いることもできる。モノアルキルホスフィンの純度は、副生成物を抑制する観点から、95%以上のものを用いることが好ましい。

- [0038] 他の原料である1, 3-プロパンジオールエステルまたは1, 3-ジハロゲニルプロパンは、市販のものを用いることができる。1, 3-プロパンジオールエステルとしては、1, 3-ビス(トシルオキシ)プロパン、1, 3-ビス(メシルオキシ)プロパン、1, 3-ビス(トリフルオロオキシ)プロパンを挙げることができ、1, 3-ジハロゲニルプロパンとしては、1, 3-ジブロモプロパン、1, 3-ジクロロプロパン等を挙げることができる。1, 3-プロパンジオールサイクリックスルフェートは、公知の方法、  
J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 10134頁に記載の方法に順じて行うことができる。これらのうち、入手が容易で価格が安く、また生成物の収率が比較的良好である1, 3-ジクロロプロパンが最も好ましい。

- [0039] n-ブチルリチウムは市販されているものを用いることができ、事前に滴定し正確な濃度を求めておくことが適量の添加ができ副反応を防ぐことができる点で好ましい。

- [0040] 第一工程によって得られる一般式(3)の化合物中のXがボラン錯体の場合は、ボラン-THF錯体、ボラン-硫化ジメチル錯体、ボラン-メチルスルフィド錯体等を用いることができる。酸素原子の場合は、過酸化水素等の酸化剤、硫黄原子の場合は、硫黄粉末等の硫化剤を用いることができる。

- [0041] 第一工程では、まずモノアルキルホスフィン(A)に1, 3-プロパンジオールエステル、1, 3-ジハロゲニルプロパンまたは1, 3-プロパンジオールサイクリックスルフェートをn-ブチルリチウムの存在下で反応させる。

使用する溶媒は、自らが反応試薬等と反応しないものであれば特に制限されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以後THFとも記載する)、n-ヘキサン、トルエン等を単独あるいはそれらを2種以上混合したものを用いることができる。また、溶媒は、いずれも常法により脱水して用いることが好ましい。

- [0042] 反応条件及び温度は用いる親電子試薬によって異なり、例えば1, 3-ジクロロプロ

パンを用いた場合は、アルキルホスフィン及び1, 3-ジクロロプロパンが溶解した溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ — $-50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}$ — $-78^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、*n*-ブチルリチウムをゆっくり滴下することが必要である。反応容器は、良く乾燥し、不活性ガスで置換したものをを用いることが*n*-ブチルリチウムの水分による失活やホスフィンの酸素による酸化を防ぐことができる点で好ましい。続いて、反応液を $-20^{\circ}\text{C}$ — $0^{\circ}\text{C}$ に昇温し、ボラン錯体、酸化剤、または硫化剤のいずれかを加える。0. 5—2時間反応を行い、反応液に純水を加え、反応を停止させる。有機層と水層の混合液から、水層を分離し、有機層を純水続いて無機塩水溶液で洗浄し、脱水を行い、有機溶媒を除去し、乾燥すれば粗ホスフェタン化合物を得ることができる。得られた粗ホスフェタン化合物は、再結晶、カラムクロマトグラフィー、蒸留等の通常の方法によって精製することができる。

[0043] 第二工程は、一般式(3)の化合物をカップリングさせる工程である。

まず、反応容器内に(−)スパルテイン及び溶媒を加え、 $-50^{\circ}\text{C}$ 以下まで冷却し、さらに*n*-ブチルリチウムまたは*sec*-ブチルリチウム溶液を加え、攪拌し、ブチルリチウム／(−)スパルテイン錯体を調整する。

[0044] (−)スパルテインは、試薬として市販されているものを蒸留して用いることが好ましい。

*n*-ブチルリチウム及び*sec*-ブチルリチウムは、市販されているものを用いることができ、事前に滴定して正確な濃度を求めておくことが適量の添加ができ副反応を防ぐことができる点で好ましい。

[0045] 反応温度は $-50^{\circ}\text{C}$ 以下、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}$ 以下である。当該ブチルリチウム／(−)スパルテイン錯体は、プロキラルなメチル基からの立体選択的脱プロトン化反応に有効な試薬である。

[0046] 次に、精製したホスフェタン化合物を有機溶媒に溶解させた溶液を、当該ブチルリチウム／(−)スパルテイン錯体溶液に加え、 $-50^{\circ}\text{C}$ — $-78^{\circ}\text{C}$ で、3—8時間反応させる。続いて塩化銅を加え、攪拌しながら反応液を徐々に加温し、2—3時間かけて室温に戻し、さらに室温において3—15時間反応させる。塩化銅は事前に乳鉢などでよくすりつぶし、よく乾燥した物を用いることが好ましい。また、使用する溶媒は、(−)スパルテインのリチウムへの配位を阻害せず、かつ低温で凝固しない非プロトン性有機

溶媒であれば特に制限されず、単独または二種以上混合して用いることができるが、ジエチルエーテルが当該ブチルリチウム／(−)-スパルテイン錯体の形成速度が速い点で好ましい。

反応容器は、反応前に良く乾燥し、不活性ガスで置換し、また、反応中は不活性ガスの気流下で行うことが、ブチルリチウム／(−)-スパルテイン錯体の失活を防ぐことができる点で好ましい。

[0047] その後、反応液に濃アンモニア水を加えて反応を停止させ、有機層を分液し、水層を酢酸エチルなどの極性溶媒で抽出する。有機層を集め、これを洗浄、脱水後、抽出溶媒を除いて、一般式(2)の化合物の粗製品を得る。次に、当該混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の通常的手段によって精製し、再結晶により光学的に純粋な一般式(2)の化合物を得ることができる。この時の一般式(2)の化合物の光学純度は市販の光学活性カラムを用いたHPLC分析により測定することができる。

[0048] 第三工程は、一般式(2)の化合物を、脱ボラン、脱酸素、または脱硫黄処理する工程である。

本発明において脱ボラン処理とは、一般式(2)の化合物のリン原子の非共有電子対に結合しているボラナート基を除去する処理方法を指す。ボラナート基を除去する処理方法としては特に制限されず、一般的に用いられる脱ボラン処理方法であればよく、例えばアミン系溶媒中で加熱する処理方法、トリフルオロメタンスルホン酸等の超強酸と反応させ、続いてアルカリで中和する処理方法等が挙げられる。また、アミン系溶媒中で加熱する処理方法において、反応温度は50〜80℃であり、好ましくは60〜70℃である。反応温度が50℃未満であると反応速度が遅く、80℃を超えると光学純度が低下する。反応時間は、好ましくは1〜3時間である。

[0049] 本発明において脱酸素処理とは、一般式(2)の化合物のリン原子の非共有電子対に結合している酸素原子を除去する処理方法を指し、還元反応である。還元反応としては特に制限されず、一般的に用いられる還元反応であればよく、例えば、トリクロシラン、フェニルシラン等が挙げられる。

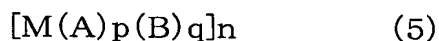
また、本発明において脱硫黄処理とは、一般式(2)の化合物のリン原子の非共有電子対に結合している硫黄原子を除去する処理方法を指し、還元反応である。還元

反応としては特に制限されず、一般的に用いられる還元反応であればよく、例えば、ヘキサクロロジシランを用いて還元する方法、Raneyニッケルを用いる方法等が挙げられる。このうち、ヘキサクロロジシランを用いて還元する方法においては、反応温度20～90℃、好ましくは80～90℃であり、反応時間は1～6時間である。

- [0050] 上記のように、一般式(2)の化合物は、脱ボラン、脱酸素、または脱硫黄処理により、リン原子上の立体を保持したままで一般式(1)の化合物が得られる点で、一般式(1)の化合物の製造に適した化合物である。

また、一般式(1)の化合物及び一般式(2)の化合物の立体構造の確認は、単結晶X線構造解析を用いて行うことができる。

- [0051] 一般式(1)の化合物は、一般式(5)



- [0052] で表わされる遷移金属錯体との反応により、一般式(1)の化合物を配位子として有する遷移金属錯体を反応系中で生成し、生成した該遷移金属錯体は、触媒的不斉合成反応を行うことができる。

一般式(5)中、Mは当該遷移金属錯体の中心金属となる遷移金属であり、好ましくはロジウム、ルテニウム、パラジウム、または銅である。

- [0053] 一般式(5)中、Aは当該遷移金属錯体の配位子であって、一般式(1)の化合物と反応系中で配位子交換をする電子供与性の配位子であり、エチレン、炭化水素系ジエン類、カルボニル基、アリルアニオンまたは2-メチルアリルアニオンが、配位子交換が起こりやすく、反応系中で一般式(1)の化合物を配位子に有する不斉金属錯体を生成しやすい点で特に好ましい。ここで、炭化水素ジエン類とは、例えば、シクロオクタ-1, 5-ジエン(以後、codとも記載する)、ノルボルナジエン(以後、nbdとも記載する)等が挙げられる。

一般式(5)中、Bは当該遷移金属錯体の配位子であって、一般式(1)の化合物とは配位子交換をしない配位子であり、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アセトキシ基(以後、OAcとも記載する)、三フッ化スルホン基(以後OTfとも記載する)、ニトリル基またはジメチルホルムアミドが挙げられる。

- [0054] 一般式(5)中、pは0～2の整数を示し、qは0～2の整数を示し、p+qは1以上を示し

、 $n$ は1または2の整数を示すが、これらの値は、中心金属である $M$ の種類及び価数により変化する。また、 $p=1$ または2の場合、例えば $\text{Rh}[(\text{cod})\text{Cl}]_2$ であれば、一般式(1)の化合物は $\text{cod}$ との配位子交換によって、 $p=0$ の場合、例えば $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ であれば、一般式(1)の化合物は配位子交換することなく直接銅に配位し、遷移金属錯体を生成する。

[0055] そして、一般式(5)の遷移金属錯体が存在する反応系中に、一般式(1)の化合物を加えると、配位子交換または直接の配位により、反応系中で遷移金属錯体が生成し、該遷移金属錯体は、配位子の一般式(1)の化合物が有効な不斉空間を構築するので、触媒的不斉合成反応を行うことができる。

反応系中で生成する当該遷移金属錯体が行う不斉合成反応としては、不斉還元反応が挙げられる。

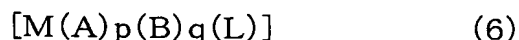
[0056] 一般式(1)の化合物と一般式(5)の遷移金属錯体は、両者が同一の反応系中に存在すれば、速やかに遷移金属錯体を生成するため、原料及び溶媒を加えた例えば不斉還元反応容器中に、一般式(1)の化合物と一般式(5)の遷移金属錯体を順次添加して、原料を含む反応系中で不斉遷移金属錯体を生成する方法、または予め、一般式(1)の化合物と一般式(5)の遷移金属錯体を混合して遷移金属錯体を生成させてから、原料を含む不斉還元反応系中に加える方法のいずれでも行うことができる。

反応温度は、反応の種類、原料の種類または使用する遷移金属錯体の中心金属により異なるが、概ね $-20\sim 30^\circ\text{C}$ である。 $-20^\circ\text{C}$ 未満であると反応速度が遅く、また $30^\circ\text{C}$ を超えると光学純度が低くなりやすい。反応時間もまた、反応の種類、原料の種類または使用する遷移金属錯体の中心金属により異なるが、概ね1～3時間である。

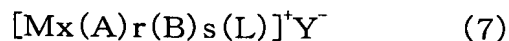
また、反応に使用する溶媒としては、特に制限されず、ヘキサン等の飽和炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、メタノール等のアルコール類、ジエチルエーテルまたはTHF等のエーテル類、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類が挙げられる。該溶媒は、予め、常法により脱水処理をしたものを用いることが、遷移金属錯体の失活を防ぐことができる点で好ましい。

[0057] 本発明に係る遷移金属錯体は、一般式(1)の化合物が一般式(5)の遷移金属錯

体と反応し、下記一般式(6)



または一般式(7)



で表わされる構造を有する遷移金属錯体である。

- [0058] 一般式(6)中、Lは一般式(1)で表わされる化合物を示し、中心金属に配位することにより、不斉空間を構築する。また、M、A、B、p及びqは前記一般式(5)の遷移金属錯体と同様のものが挙げられ、pおよびqの値は、中心金属であるMの種類及び価数により変化する。

一般式(7)中、Lは一般式(1)で表わされる化合物を示し、Yは遷移金属錯体が正電荷を持つ場合に、対アニオンとなるものであり、例えば、四フッ化ホウ酸基( $BF_4^-$ )、六フッ化リン酸基( $PF_6^-$ )または六フッ化アンチモン基( $SbF_6^-$ )が挙げられ、M、A、及びBは前記一般式(5)の遷移金属錯体と同様のものが挙げられる。また、xは1または2の整数を示し、rは0～2の整数を示し、sは0～4の整数を示しかつr+sは1以上であり、x、r及びsの値は、中心金属であるMの種類及び価数により変化する。

- [0059] ロジウム錯体としては、例えば、 $[RhCl(L)]_2$ 、 $[RhBr(L)]_2$ 、 $[RhI(L)]_2$ 、 $[Rh(OAc)(L)]_2$ 、等を挙げることができ、ルテニウム錯体としては、例えば、 $[RuCl_2(L)]_2$ 、 $[RuBr_2(L)]_2$ 、 $[RuCl_2(L)(DMF)]_2$ 、 $[Ru_2Cl_4(L)_2]NEt_3$ 等を挙げるができる。パラジウム錯体としては、例えば、 $[PdCl(L)]_2$ 、 $[PdCl_2(L)]$ 、 $[Pd(C_2H_4)L]$ 等を挙げるができる、銅錯体としては、例えば、 $[Cu(OTf)_2(L)]$ 、 $[CuCN(L)]$ 、 $[CuI(L)]$ 等を挙げるができる。

- [0060] 当該一般式(6)または(7)の遷移金属錯体は、公知の方法、社団法人日本化学会編、「第4版実験化学講座18、有機金属錯体」、丸善株式会社、1991年に記載の方法によって製造することができる。また、ロジウム錯体を製造する方法としては、社団法人日本化学会編、「第4版実験化学講座18、有機金属錯体」、第327から第139頁、丸善株式会社、1991年；J. A. Chem. Soc1994、116、4062–4066の方法が、ルテニウム錯体を製造する方法としては、講談社サイエンティフィック編、「合成化学者のための実験有機金属化学」、第391～第411頁、丸善株式会社、1991年



に記載の方法が、銅錯体を製造する方法としては、社団法人日本化学会編、「第4版 実験化学講座18、有機金属錯体」、第440～第450頁、丸善株式会社、1991年に記載の方法等が挙げられる。

- [0061] 一例を挙げると、ビス(シクロオクター-1, 5-ジエン)ロジウム(I)テトラフルオロホウ酸塩のTHF溶液に、式(1)の化合物とTHF溶液を加えて、配位子交換することにより、 $[\text{Rh}(\text{シクロオクター-1, 5-ジエン})(\text{L})]^+\text{BF}_4^-$ を得ることができる。式(1)の化合物を配位子として有するロジウム錯体であることは、 $^{31}\text{P}$ -NMR分析により得られるケミカルシフト及びカップリング定数により確認することができる。
- [0062] 一般式(6)または(7)の遷移金属錯体は、配位子である一般式(1)の化合物が有効な不斉空間を構築しているので、触媒的不斉合成反応に適している。従って、一般式(6)または(7)の遷移金属錯体は、触媒的な不斉還元反応を良好に行うことができる。反応原料、還元剤、求核剤、使用する溶媒、反応温度、反応時間等は、前記した反応系中で遷移金属錯体を生成させる不斉合成反応と同様である。

### 実施例

- [0063] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、これは単に例示であって本発明を制限するものではない。

#### [0064] 実施例1

##### <1-*t*-ブチル-ホスフェタン 1-スルフィドの合成>

良く乾燥した2Lフラスコ内をアルゴンで十分置換し、ここに*t*-ブチルホスフィンの12% *n*-ヘキサン溶液 150.2 g (200 mmol)と、1,3-ジクロロプロパン18.9 mL (200mmol)を仕込み、溶媒のTHF 1Lを添加して-78 °Cに冷却した。このフラスコに滴下ロートを用いて濃度1.59 mol/L の*n*-ブチルリチウム 277mL(440 mmol)を1時間かけて滴下した。反応液を-78 °Cで1時間攪拌した後0 °Cに昇温し、硫黄粉末9.6 g (300mmol)を一度に加えた。室温で2時間攪拌したのち、純水200mLを注意深く加えて反応を停止した。水層を分離し、有機層を純水200mL、飽和食塩水200mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去した。得られた粗製品をアルミナカラムにて精製し、ヘキサンから再結晶して目的とする1-*t*-ブチルホスフェタン-1-スルフィドが15.6 g得られた。収率は48%であった。

## [0065] 物性データ

融点 120.0–120.8°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (d,  $^3J_{\text{HP}} = 16.4$  Hz, 9H), 1.95–2.15 (m, 2H), 2.25–2.65 (m, 1H), 2.45–2.65 (m, 2H), 2.60–2.80 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.15 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 21.1$  Hz), 23.86 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 2.7$  Hz), 30.97 (d,  $J_{\text{CP}} = 45.35$  Hz), 33.92 (d,  $J_{\text{CP}} = 34.71$  Hz)

$^{31}\text{P}$  NMR ( $^1\text{H}$  decoupled,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  82.07 (s)

IR (KBr) 2960, 1462, 1362, 945, 718, 678  $\text{cm}^{-1}$

HRMS 計算値 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{PS}$  ( $\text{M}^+$ )) 162.0632, 測定値 162.0631.

## [0066] 実施例2

<1-ボラナート-1-*t*-ブチル-ホスフェタンの合成>

良く乾燥した3Lフラスコ内をアルゴンで十分置換し、ここに*t*-ブチルホスフィンの10.6% *n*-ヘキサン溶液 172 g (200 mmol)と、1,3-ジクロロプロパン18.9 mL (200mmol)を仕込み、溶媒のTHF 1.5 Lを添加して-78 °Cに冷却した。このフラスコに滴下ロートを用いて濃度2.45 mol/L の*n*-ブチルリチウム 171 mL(420 mmol)を2時間かけて滴下した。反応液を攪拌しながら3時間かけて0 °Cに昇温し、濃度1.13 mol/Lのボラナーテトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液195 mL(220mmol)を加えた。0 °Cで1時間攪拌したのち、純水200mLを注意深く加えて反応を停止した。水層を分離し、有機層を純水200 mL、1 mol/L塩酸水溶液100 mL、飽和食塩水200mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。得られた粗製品を減圧下に蒸留し1-ボラナート-1-*t*-ブチルホスフェタンが16.7 g得られた。収率は58%であった。

## [0067] 物性データ

沸点 91–93 °C /6 mmHg

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.67 (br q,  $J_{\text{HB}} = 95.3$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $^3J_{\text{HP}} = 14.0$  Hz, 9H), 1.95–2.10 (m, 2H), 2.15–2.30 (m, 2H), 2.30–2.45 (m, 1H), 2.45–2.65 (m, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  18.00 (d,  $J_{\text{CP}} = 38.5$  Hz), 18.14 (d,  $2J_{\text{CP}} = 17.4$  Hz), 24.5 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 3.8$  Hz), 28.4 (d,  $J_{\text{CP}} = 19.24$  Hz)

$^{31}\text{P}$  NMR ( $^1\text{H}$  decoupled,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  65.8 (q,  $J_{\text{PB}} = 51.3$  Hz)

GCMS 143 (M-H)<sup>+</sup>

## [0068] 実施例3

<(1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-*t*-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィドの合成>

よく乾燥した300 mL 2口フラスコを十分アルゴン置換し、これにシリンジを用いてスバルテイン8.44 g (36 mmol)、続いて乾燥エーテル70 mLを加えて攪拌した。ドライアイス/メタノールバスで-78 °Cに冷却後、*s*-BuLi (36 mmol)をシリンジで加え1時間攪拌した。このフラスコに、実施例1で作成した1-*t*-ブチル-ホスフェタン 1-スルフィド4.87 g (30 mmol) を脱水トルエン30 mLに溶解した溶液を、反応温度を-78 °Cに保ったまま滴下ロートを用いて加えた。滴下時間は1時間であった。滴下終了後、-78 °Cにて5時間攪拌した後、塩化銅6.05 g(45 mmol)を一度に加えた。フラスコを2時間かけて室温に戻した後、さらに室温で12時間攪拌した。攪拌終了後、150 mLの25% アンモニア水を加えて反応を停止し、さらに酢酸エチル100mLを加えて分液した。水層を酢酸エチル100 mLで3回抽出し、集めた有機層を5% アンモニア、2M HCl、純水、ブラインで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し濃縮した。

濃縮物をショートカラム(シリカゲル、酢酸エチル)で粗精製したのち、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5:1)で精製すると光学活性体とメソ体の混合物が約40%の収率で得られた。この混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/アセトン=5:1)で精製して光学純度95% eeの光学活性体を約30%の収率で得た。これを酢酸エチルより4回再結晶し、最終的に490 mgの光学純度99% ee以上のジホスフェタンが得られた。収率は10%であった。

## [0069] 物性データ

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 17.0 Hz, 18H), 1.95-2.15 (m, 4H), 2.25-2.50 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.60-3.84 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR δ 19.53 (dd, 21.7 Hz, 18.0 Hz), 24.3 (s), 25.85 (dd, J<sub>CP</sub> = 47.2 Hz, 1.8 Hz), 35.41 (dd, J<sub>CP</sub> = 34.2 Hz, 2.5 Hz), 38.02 (dd, J<sub>CP</sub> = 44.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6.8 Hz)

<sup>31</sup>P NMR (1H decoupled, CDCl<sub>3</sub>) δ 90.29 (s)

IR (KBr) 2970, 2947, 2364, 1460, 1366, 896, 808, 708, 646 cm<sup>-1</sup>

HRMS 計算値 ( $C_{14}H_{29}P_2S_2 (M+H)^+$ ) 323.1186, 測定値 323.1198

元素分析 計算値 ( $C_{14}H_{28}P_2S_2$ ): C, 52.15; H, 8.75. 測定値: C, 52.24; H, 8.80.

$[\alpha]_D^{25} -160^\circ$  (95% ee, c 0.99,  $CHCl_3$ ).

[0070] 実施例4

<(1S,1S',2R,2R')- 1,1'-ジボラナート-1, 1'-ジ-*t*-ブチル[2,2']-ジホスフェタンの合成>

よく乾燥した300 mL 2口フラスコを十分アルゴン置換し、実施例2で作成した1-ボラナート-1-*t*-ブチル-ホスフェタン 4.32 g (30 mmol) を仕込んだ。このフラスコにシリンジを用いてスパルテイン8.44 g (36 mmol)、続いて乾燥エーテル70 mLを加えて攪拌した。この溶液をドライアイス/メタノールバスで-78 °Cに冷却後、*s*-BuLi (36 mmol)をシリンジでゆっくり加えた。滴下終了後、-78 °Cにて3時間攪拌した後、塩化銅6.05 g(45 mmol)を一度に加えた。フラスコを2時間かけて室温に戻した後、さらに室温で12時間攪拌した。攪拌終了後、150 mLの25% アンモニア水を加えて反応を停止し、さらに酢酸エチル100mLを加えて分液した。水層を酢酸エチル100 mLで3回抽出し、集めた有機層を5% アンモニア、2M HCl、純水、ブラインで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し濃縮した。濃縮物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=20:1)で精製し、得られた溶質分を濃縮後ヘキサンから再結晶して、目的とする(1S,1S',2R,2R')- 1,1'-ジボラナート-1, 1'-ジ-*t*-ブチル[2,2']-ジホスフェタンが650 mg得られた。収率は15%であった。この目的物をキラルHPLC(ダイセル OD-H、ヘキサン:2-プロパノール = 99 : 1、0.5mL/min、UV 210 nm)で光学純度を測定したところ、100% eeであった。

[0071] 物性データ

融点 147-149 °C (分解)

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.60 (br q,  $J_{HB} = 106.0$  Hz, 6H), 1.23 (d, 18H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.96-2.20 (m, 4H), 2.30-2.62 (m, 2H), 3.10-3.34 (m, 2H)

$^{13}C$  NMR  $\delta$  13.74 (d,  $J_{CP} = 39.8$  Hz), 22.84 (dd,  $^2J_{CP} = 13.1$  Hz,  $^2J_{CP} = 15.5$  Hz), 24.89 (d,  $^3J_{CP} = 3.1$  Hz), 29.64 (d,  $J_{CP} = 16.8$  Hz), 32.15 (d,  $J_{CP} = 34.2$  Hz)

$^{31}P$  NMR ( $^1H$  decoupled,  $CDCl_3$ )  $\delta$  67.8-69.9 (m)

## [0072] 実施例5

<(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-*t*-ブチル[2,2']-ジホスフェタンの合成>

アルゴン気流下100 mL 2口フラスコ中に(1R,1R',2R,2R')-1, 1'-ジ-*t*-ブチル[2,2']-ジホスフェタニル 1,1'-ジスルフィド 129 mg (0.4 mmol) を脱気した乾燥ベンゼン8 mLに溶解した。このフラスコに1.56 g (5.8 mmol)のヘキサクロロジシランを加えた。反応液を3時間加熱還流させたのち、0 °Cに冷却した。この冷却したフラスコに30% 水酸化ナトリウム水溶液を十分に注意しながら滴下ロートを用いて滴下した。滴下終了後、フラスコを水層が透明になるまで50 °Cに加熱し攪拌した。有機層をシリンジで抜き取り、水層を脱気したヘキサンで2回抽出した。有機層を集め無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去して粗製品を得た。これを塩基性アルミナカラムで精製して78 mgの(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-*t*-ブチル[2,2']-ジホスフェタンを得た。収率は75%であった。得られた化合物は非常に酸化されやすいため、そのままロジウム錯体へ導いた。

## [0073] 実施例6

<[ロジウム(I) ((1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-*t*-ブチル[2,2']-ジホスフェタン)(ノルボルナジエン)]テトラフロロボレート<math>の合成>

アルゴン気流下、実施例5で得られた(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-*t*-ブチル[2,2']-ジホスフェタン 78 mg(0.3mmol)をTHF 4mLに溶解した。この溶液を0 °Cに冷却した[ロジウム(I)(ジノルボルナジエン)]テトラフロロボレート 102 mg (0.27 mmol)とTHF 10mLの懸濁液に加えた。反応液を室温で3時間攪拌した。反応終了後、不溶分をアルゴン気流下セライトカラムを用いて濾過した。濾液をエバポレーターで濃縮し、精製したオレンジ色の固体を5 mLのジエチルエーテルで2回洗浄し、減圧乾燥した。この粗製品を少量のTHFより再結晶し目的とするロジウム触媒を31 mg得た。収率は20%であった。

。

## [0074] 物性データ

$^{31}\text{P}$  NMR ( $^1\text{H}$  decoupled,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  114.90 (d,  $J_{\text{PRh}} = 147$  Hz)

## [0075] 実施例7

<(1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-*t*-ブチル-[2,2']-ジホスフェタンの合成>

アルゴン気流下50 mL 2口フラスコ中に(1S,1S',2R,2R')- 1,1'-ジボラナート-1, 1'-ジ

-*t*-ブチル-[2,2']-ジホスフェタン 143 mg (0.5 mmol) を脱気した乾燥ジクロロメタン 3 mL に溶解し 0 °C に冷却した。このフラスコにテトラフルオロホウ酸・ジエチルエーテル錯体 0.68 mL (5 mmol) を、マイクロシリンジを用いて加えた。反応液を室温で 12 時間攪拌した後、0 °C に冷却した。この冷却したフラスコに 1 mol/L 炭酸水酸ナトリウム水溶液 12 mL を十分に注意しながら滴下ロートを用いて滴下した。滴下終了後 2 時間攪拌し、脱気したジエチルエーテルを加えて有機物を 3 回抽出した。抽出した有機層を集め無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去して粗製品を得た。これを塩基性アルミナカラムで精製して 107 mg の (1*S*,1*S'*,2*R*,2*R'*)- 1, 1'-ジ-*t*-ブチル-[2,2']-ジホスフェタンを得た。収率は 83% であった。得られた化合物は非常に酸化されやすいため、そのままロジウム錯体へ導いた。

[0076] 実施例 8

<[ロジウム(I) ((1*S*,1*S'*,2*R*,2*R'*)- 1, 1'-ジ-*t*-ブチル-[2,2']-ジホスフェタン)(ノルボルナジエン)]ヘキサフルオロホスフェートの合成>

アルゴン気流下、実施例 7 で得られた (1*S*,1*S'*,2*R*,2*R'*)- 1, 1'-ジ-*t*-ブチル-[2,2']-ジホスフェタン 107 mg (0.41 mmol) をジクロロメタン 2 mL に溶解した。この溶液を 0 °C に冷却した[ロジウム(I)(ジノルボルナジエン)]ヘキサフルオロホスフェート 160 mg (0.37 mmol) と THF 5 mL の懸濁液に加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、不溶分をアルゴン気流下メンブランフェイルターを用いて濾過した。濾液をエバポレーターで濃縮し、生成したオレンジ色の固体を 5 mL のジエチルエーテルで 2 回洗浄し、減圧乾燥し表題化合物を得た。

[0077] 物性データ

融点 130 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (d, J<sub>HB</sub> = 12.2 Hz, 18H), 1.83 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 5.74 (d, J = 25.1 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 4.6 Hz, 2H)

<sup>31</sup>P NMR (<sup>1</sup>H decoupled, CDCl<sub>3</sub>) δ 114.8 (d, J<sub>P-Rh</sub> = 148 Hz), 143.7 (h, J<sub>P-F</sub> = 711 Hz)

IR (KBr) 2940, 1465, 1310, 1180, 840, 560 cm<sup>-1</sup>.

## [0078] 実施例9

＜ロジウム触媒を用いた $\alpha$ -アセトアミド桂皮酸メチルの不斉還元＞

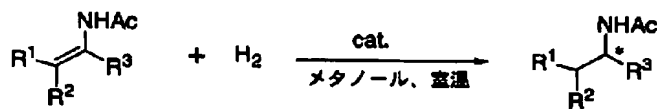
マグネチックスターラーを入れた50mLのガラス製オートクレーブに、基質の $\alpha$ -アセトアミド桂皮酸メチル 219mg (1mmol)と、実施例6で合成したロジウム触媒 1 mg (0.002 mmol)を仕込んだ。反応系内を十分に水素ガスで置換したのち、オートクレーブのコックを一部開けて、溶媒のメタノール 5mLを素早く加え密封した。このオートクレーブをドライアイス-エタノールバスに浸して冷却し、反応系内を真空引きし、水素ガス(2気圧)でブレイクした。これを4回繰り返した後、バスをはずして水素圧の減少がなくなるまで室温にて3時間攪拌した。反応終了後、水素ガスを注意深くブレイクし、得られた反応液をそのままキラルHPLC(ダイセルOD-H、ヘキサン:2-プロパノール = 9 : 1)で分析した。分析の結果、得られた還元体は反応収率99%以上、光学純度 96.8%であった。

[0079] <デヒドロアミノ酸誘導体、及びエナミド誘導体の不斉水素化反応>  
(実施例10-22)

実施例8で合成した触媒の[ロジウム(I) ((1S,1S',2R,2R')- 1, 1'-ジ-t-ブチル-[2,2']-ジホスフェタン)(ノルボルナジエン)]ヘキサフルオロホスフェート 6 mg ( $1.0 \times 10^{-2}$  mmol)と表1に示すデヒドロアミノ酸誘導体(またはエナミド誘導体)1mmolを50mLオートクレーブに仕込み、系内を4回真空引-水素パージを実施した。オートクレーブを常圧に戻し、コックを開けてここから脱気脱水したメタノール 4mLを素早くシリンジを用いて加え、コックを閉じた。この反応缶をドライアイス-エタノールで冷却し、再び系内を4回真空引-水素パージを実施した後に水素圧を所定の圧力に設定し、冷媒を外してマグネチックスターラーで水素の消費が止まるまで攪拌した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル)に通して触媒を除去した後、エバポレーターにて濃縮することで還元された生成物が得られた。いずれの反応においても収率はほぼ100%であった。得られた生成物の光学純度(ee)をキラルHPLCまたはキラルGCにて分析した。結果を表1に示す。なお、ここで示す結果は基質 : 触媒 = 100 : 1 である。

## [0080] [表1]

表1. 【ロジウム(I) ((1*S*, 1*S'*, 2*R*, 2*R'*)-1, 1'-ジ-*t*-ブチル-[2,2']-ジホスフェタン)(ノルボルナジエン)]ヘキサフルオロホスフェート (cat.) を触媒に用いた  
デヒドロアミノ酸誘導体及びエナミド誘導体の不斉水素化反応



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	水素圧 (atm)	反応時間 (h)	ee (%) (Conf.) <sup>b,c</sup>
1 0	Ph	H	CO <sub>2</sub> Me	1	1	>99 ( <i>R</i> )
1 1	Ar <sup>a</sup>	H	CO <sub>2</sub> Me	1	1	>99 ( <i>R</i> )
1 2	H	H	CO <sub>2</sub> Me	1	1	>99 ( <i>R</i> )
1 3	Me	Me	CO <sub>2</sub> Me	6	5	16 ( <i>R</i> )
1 4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		CO <sub>2</sub> Me	6	5	1 ( <i>R</i> )
1 5	H	H	Ph	1	1	>99 ( <i>R</i> )
1 6	H	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	1	99 ( <i>R</i> )
1 7	H	H	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	11	>99 ( <i>R</i> )
1 8	Me	H	Ph	1	1	>99 ( <i>R</i> )
1 9	H	Me	Ph	2	1	37 ( <i>R</i> )
2 0	Me	Me	Ph	3	12	70 ( <i>R</i> )
2 1	H	H	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1	1	93 ( <i>S</i> )
2 2	H	H	1-adamantyl	1	1	62 ( <i>S</i> )

[0081] 表中、

- a. Ar とは3-メトキシ-4-アセチルオキシ-フェニル基である。
- b. Conf. とは生成物における不斉点の絶対配置のことである。
- c. キラルGCまたはキラルHPLCにより決定した。

[0082] 実施例23

< α-アセトアミド桂皮酸メチルの不斉水素化反応を用いた[ロジウム(I) ((1*S*, 1*S'*, 2*R*, 2*R'*)-1, 1'-ジ-*t*-ブチル-[2,2']-ジホスフェタン)(ノルボルナジエン)]ヘキサフルオロホスフェートの触媒活性試験: 基質: 触媒 = 50000:1 >

10 mLの二口ナスフラスコにマグネチックスターラーを入れて、ここに実施例8で作成した[ロジウム(I) ((1*S*, 1*S'*, 2*R*, 2*R'*)-1, 1'-ジ-*t*-ブチル-[2,2']-ジホスフェタン)(ノルボルナジエン)]ヘキサフルオロホスフェート 2 mg (3.3 μmol)を正確に計り仕込んだ。フラスコ系内をアルゴンで置換した後、脱気脱水したメタノール 2mL を、シリンジを用いて正確に採取し、フラスコ内に加えて完全に均一な溶液になるまで攪拌をした。次に50 mLのオートクレーブにマグネチックスターラー、ついで基質のα-アセトアミド桂皮酸メチル 779 mg (3.3 mmol)を仕込んだ。ここに、上記で調製した触媒のメタノール溶



液(濃度 $1.66 \mu\text{mol/mL}$ )を、マイクロシリンジにて正確に $40 \mu\text{L}$ 採取しオートクレーブに加えた。なお、このオートクレーブ中には基質は $3.3 \text{ mmol}$ 、触媒は $6.7 \times 10^{-2} \mu\text{mol}$ 含まれおり、基質:触媒の比は $50000 : 1$ となる。次にオートクレーブ系内をアルゴン置換し、脱気脱水したメタノール  $4\text{mL}$ を素早く加え密封した。このオートクレーブをドライアイス-エタノールバスに浸して冷却し、反応系内を真空引きし、水素ガスでブレークした。これを4回繰り返した後、オートクレーブの内圧を6気圧まで高め、バスをはずして水素圧の減少がなくなるまで室温にて攪拌したところ43時間にてゲージ圧の減少が止まったので反応終了とした。反応終了後、水素ガスを注意深くブレークし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル)に通して触媒を除去した後、エバポレーターにて濃縮することで還元された生成物が得られた。収率はほぼ100%であった。得られた生成物の光学純度(ee)をキラルHPLC(ダイセルOD-H、ヘキサン:2-プロパノール = 9 : 1)で分析した。分析の結果、得られた還元体は光学純度 99%以上であった。

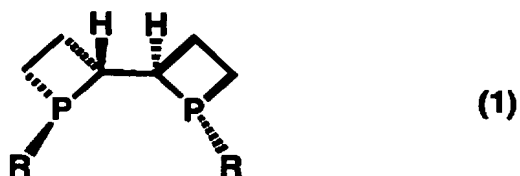
#### 産業上の利用可能性

- [0083] 本発明によれば、光学活性なジホスフェタン化合物を得ることができ、これを配位子とする遷移金属錯体は、不斉水素化触媒として有用である。

## 請求の範囲

[1] 下記一般式(1)

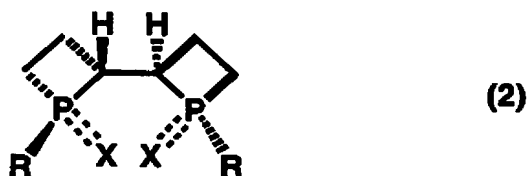
[化1]



(式中、Rは直鎖状、分岐状または環状の炭素数2～20のアルキル基を示す)で表わされる光学活性なジホスフェタン化合物。

[2] 下記一般式(2)

[化2]



(式中、R は前記と同義、Xは三水素化ホウ素基、酸素原子、硫黄原子を示し、==はXが三水素化ホウ素基の時は単結合を示し、Xが酸素原子、硫黄原子の時は二重結合を示す)表わされるジホスフェタン化合物。

[3] 下記一般式(3)

[化3]



(式中、R、X、== は前記と同義)で表わされる請求項2記載の化合物の製造中間体であるホスフェタン化合物。

[4] 請求項1記載の光学活性ジホスフェタン化合物を配位子とすることを特徴とする遷移

金属錯体。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010670

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07F9/6568, C07F19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07F9/6568, C07F19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/042135 A2 (The PENN STATE RESEARCH FOUNDATION), 22 May, 2003 (22.05.03), & EP 1451133 A2	1-4
P, X	Tsuneo IMAMOTO et al., 'Optically Active 1,17-Di-tert-butyl-2,27-diphosphetanyl and Its Application in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenations' Synthesis 2004, No.9, pages 1353 to 1358	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 November, 2004 (04.11.04)

Date of mailing of the international search report  
22 November, 2004 (22.11.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> C07F9/6568, C07F19/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> C07F9/6568, C07F19/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2003/042135 A2 (The PENN STATE RESEARCH FOUNDATION) 2003. 05. 22 & EP 1451133 A2	1-4
P, X	Tsuneo Imamoto et al. 'Optically Active 1,17-Di-tert-butyl-2,27-diphosphophetanyl and Its Application in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenations' Synthesis 2004 No. 9 P1353-1358	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 11. 2004

国際調査報告の発送日

22.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

穴 吹 智 子

4H

8413

電話番号 03-3581-1101 内線 3443